

Skin grafts in Donryu rats with and without
acquired resistance to Yoshida sarcoma and
ascites hepatomas **吉田肉腫及び腹水肝癌に対する
移植抵抗性獲得呑龍ラット, 並びに正常呑龍ラット
の皮膚移植**

著者	石舘 基
号	387
発行年	1966
URL	http://hdl.handle.net/10097/18378

氏 名 (本 籍) いし たて もとい
石 館 基

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 3 8 7 号

学位授与年月日 昭 和 4 1 年 7 月 1 3 日

学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当

最 終 学 歴 昭 和 3 1 年 3 月
東北大学理学部卒業

学 位 論 文 題 目 Skin grafts in Donryu rats with and without acquired resistance to Yoshida sarcoma and ascites hepatomas
吉田肉腫及び腹水肝癌に対する移植抵抗性
獲得呑龍ラット，並びに正常呑龍ラットの
皮膚移植

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 佐 藤 春 郎 教 授 諏 訪 紀 夫

教 授 笹 野 伸 昭

論 文 内 容 要 旨

実験腫瘍の移植が成立するためには、腫瘍細胞の性質と共に宿主側の条件が重要な因子となる。これに関して、腫瘍細胞と宿主、両者間の免疫遺伝学的研究は古来最も注目されるところであるが、この点については所謂組織適合性因子（遺伝子）、或いは、宿主の免疫学的寛容性などが重要な問題になる。現在、我国に於ては、実験腫瘍の研究に呑龍ラットが広く使用されている。この動物の最大の特徴は、吉田肉腫をはじめ、腹水肝癌各系の移植に対して極めて高い感受性を示すことで、武田、相沢等によれば、これら腫瘍と呑龍ラットの間には組織適合性因子の共存が証明されるという。著者はこの動物の遺伝的均一性に強い関心を持ち、皮膚移植の方法によつてこの点の吟味を行つた。更に、吉田肉腫、及び呑龍ラットに生じた腹水肝癌細胞の感作によつて、それぞれの腫瘍に移植抵抗性を獲得せしめた呑龍ラットと、無処置呑龍ラット（正常）との間で皮膚の交換移植を試み、腫瘍及び皮膚移植に対する抵抗性の関係を明らかにしようとした。

I 呑龍ラット同系内皮膚移植について

従来行われていた遊離皮植法よりも優れた皮植術を考案、使用した。之は3—7日間のバラビオーゼを併用した有莖皮植術である。任意に選んだ呑龍ラット（80—100g）では、性別に拘らず、相互皮膚移植は高率に成功し、植皮の90%以上が100日以上生存した。この結果は純系ラットM520/N(F88)での結果と同様で、「雑系」として市販されている大沢ラットの場合（47%）よりかなり高率であつた。このことは、呑龍ラットが遺伝的に高度の均一性を持つ動物であることを示している。一方、呑龍及びM520/Nラット間、或いは、呑龍及び大沢ラット間での皮膚移植は全例成功しなかつた。

II 腫瘍移植抵抗性を獲得した呑龍ラットと正常ラット間での皮膚移植について

「雑婚」ラットに発生した吉田肉腫、或いは、腹水肝癌AH—66F、及び、呑龍ラットに発生した腹水肝癌AH—122—B、AH—64B 或いは、AH—64E であらかじめ免疫された呑龍ラットは、夫々の腫瘍の再移植に対して強い抵抗性を獲得する。免疫感作には、in vitroでナイトロミン処理を加えた腫瘍細胞（ 4×10^6 ）を繰返し皮下に移植するか、或いは、既に移植抵抗を獲得した呑龍ラットのリンパ組織細胞、腹腔液細胞を腹腔内に移入する方法を採用した。かくして生じた抵抗性動物と正常動物間の皮膚移植では、免疫操作に用いられた腫瘍の系を問わず、正常ラットは抵抗性ラットの植皮を、抵抗性ラットは正常ラットの植皮を、夫々、100日以内に脱落せしめた。いずれの場合も、植膚の脱落は、異系ラット間で交換された植皮が2週間以内に脱落したのに対し、やや緩慢である。同様な傾向は正常大沢ラットの脾細胞を腹腔内に注入した呑龍ラットと無処置呑龍ラット間の皮膚移植の際にも見られた。但し、正常呑龍ラットの皮膚或いは、リンパ組織による処置によつては、このような現象をおこす動物は得られなかつた。一方、吉田肉腫抵抗性呑龍ラット相互間での皮膚移植もまた不成立であつた。これらの事実から、

腫瘍移植に対して抵抗性を獲得した吞龍ラットは、腫瘍に対する従来の感受性を失うと共に同系ラット間に見られる皮膚適合性にも修飾を受けたものと考えられる。

Ⅲ 短期間のバラビオーゼによる腫瘍抵抗性の移行について

腫瘍移植抵抗性を獲得した吞龍ラットからの植皮が脱落した後の吞龍ラット（植皮される前は無処置、正常）は、皮膚提供ラットに於て、最初免疫処置に用いられたものと同じ腫瘍を移植したところ、強い移植抵抗性を示した。対照として、植皮を行わずに、他の正常吞龍ラットと短期間のバラビオーゼを行つた吞龍ラット、及び、バラビオーゼを行わず手術（Sham）のみの吞龍ラットでは、いずれの腫瘍細胞 10^6 個を腹腔内に移植しても高率に腫瘍死した。吉田肉腫細胞（ 4×10^7 ）を吉田肉腫抵抗性ラットとバラビオーゼを行つた吞龍ラット（バラビオーゼ前は無処置、正常）に皮下移植した場合には、皮下に腫瘍は生ずるが、その増殖は強く抑制され、腫瘍死を免かれるものが多かつた。この実験群に於て、抵抗性ラットは正常ラットとのバラビオーゼによつて腫瘍に対する移植抵抗性を減弱すると言ふ事実は認め難かつた。これらの事実は腫瘍に対する獲得抵抗性が短期間のバラビオーゼによつて正常（感受性）の動物に移行し、更に、植皮の脱落にも関与していることを暗示している。ピラセトン（造影剤）によるレントゲン検査では、正常吞龍ラット相互の間でバラビオーゼを行つた場合には、早期に造影剤の交流が証明されるが、正常及び抵抗性ラット間のバラビオーゼでは証明されなかつた。組織学的検査の所見の上からも、上記腫瘍抵抗性の移行は血管の吻合によるよりも、体液性交流によるものと判断される。

以上を要するに、本研究は 1) 吞龍ラットが遺伝的に高い均一性をもつこと。2) 吞龍ラットの腫瘍抵抗性は短期間のバラビオーゼによつて正常吞龍ラットに移行し得ること、並びに、3) その移行によつて、皮膚移植が強く影響されること。などにつき、著者の考案した有莖皮植法によつて明らかにしたものである。これらの新しい事実は、免疫遺伝学的には、組織の移植免疫に関する問題として興味ある所見と思われるが、臨床的にも、担癌体の免疫学的治療につながる問題として重要であると考ええる。しかしながら、詳細な機構解明については、更に、血清学的検討などの方法を待たねばならない。

審 査 結 果 の 要 旨

癌の実験的研究には移植腫瘍が使われることがきわめて多い。たとえば実験病理学的研究をはじめとして病態生理学、生化学、細胞遺伝学、超微形態学、更に化学療法剤のスクリーニング等、その他の分野でもいろいろの腫瘍系と動物が利用されている。我国ではそのような移植腫瘍の研究がさかんなこと、就中吉田肉腫やラット腹水肝癌を用いての実験研究が盛んであることは周知の通りである。このことは米国などではマウスの移植腫瘍が多く用いられるのに対し、日本の移植腫瘍研究の特色であるが、一方米国のマウスは長い遺伝学的研究を土台としている点でその均一性についての吟味がつみかさねられている。ラットの均一系というのは世界的にもその数はきわめて少く、移植腫瘍を用いた種々の実験的研究特に移植免疫の分野においては常に宿主動物の均一性や組織適合性が論議の対象となるところである。

吉田肉腫が発見されてからすでに23年、ラット腹水肝癌の最初の移植系がつくられてから15年を経過し、後者はその中に60系に及ぶ系統がつくり出され、各系の特異的性格が“癌の個性的差異”という概念のもとに究明の対象となつてゐる現状である。これらの腫瘍が動物に移植されたときにどのような移植性を示すかということは最も基礎的な問題点である。ドンリュウとよばれるラットが吉田肉腫及び腹水肝癌の移植にきわめて高感受性であることはすでに多くの移植実験成績の示すところであるが、著者はこの動物が遺伝学的に均一であるかどうかを皮膚移植法を用いて検討した。従来の遊離皮植術から改良された有莖皮植術を考案して施行した結果90%以上100日以上移植成功という成績で、ドンリュウが遺伝的に高度の均一性をもつ動物であると考えてよい証拠であろう。

更にこのドンリュウラットは吉田肉腫や腹水肝癌に対して抵抗性を獲得させることができるが、この獲得性抵抗は短期間のバラビオーゼによつて正常（感受性）動物へ移行することが実験成績から示されている。一方抵抗性獲得動物と正常動物の間では相互に皮膚移植の拒否がおこることから、腫瘍移植に対する抵抗性と皮膚適合性との関連性が示唆される。

以上の事実は組織の移植免疫という問題のみならず、癌の免疫学的治療の問題の研究における今後の発展の基礎となる新しい知見である。

よつて本論文は学位を授与するに値するものと認める。